

柴胡抑肝湯 등 藥物의 前 處置가 拘束 스트레스로 誘發된 생쥐의 血 中 Corticosterone 變化에 미치는 影響

김현준, 이태희

暎園大學校 韓醫科大學 方劑學教室,

Abstract

Effects of *Shihoieokgan-Tang* with Other Herbs and Formulae Pretreatment on the Change of Corticosterone Induced by Immobilization Stress in Mice

Kim Hyun-Jun, Lee Tae-Hee

Formulae Pharmacology Dept, Oriental Medical school, Kyungwon University
Seong-Nam, Kyunggi-Do, South Korea, 461-701

To investigate the effect of Qi promoting-agents, clearing heat of deficiency type-agent, clearing heat of excessive type-agent, warming interior part of body-agent and *Shihoieokgan-Tang* against the immobilization stress, Cypri Rhizama, Auranti pericarpium, Aucklandiae Radix and Bupleuri Radix, Soyo-San, Hwangyeonhaedok-Tang, Geongangbuja-Tang and *Shihoieokgan-Tang* was administered intragastically 1hr prior to immobilization stress and the change of corticosterone level has been measured by the fluometric method.

The results obtained are as follows:

교신저자: 이 태 희

경기도 성남시 수정구 복정동 산65 461-701 경원대학교 한의과대학 방제학교실

TEL : 031)750-5418

E-mail : ophm5418@mail.kyungwon.ac.kr

접수일자: 2002. 10. 21 채택일자: 2002. 12. 21

* 이 연구는 부분적으로 경원대학교의 연구비를 지원받아 이루어진 것입니다.

1. Qi promoting-agents(Cypri Rhizama, Auranti pericarpium, Aucklandiae Radix and Bupleuri Radix) showed mildly reducing effect or did not shown the reducing effect against the elevated corticosterone level induced by the immobilization stress in the mice.
2. Hwangyeonhaedok-Tang, Gungangbuza-Tang, and Soyo-San did not show the reducing effect against the elevated corticosterone level induced by the immobilization stress in the mice.
3. Shihoeokgan-San was effective against the elevated corticosterone level induced by the immobilization stress at 1g/kg, 3g/kg respectively.

Consequently these data proved that Qi promoting-agents as single herb(Cypri Rhizama, Auranti pericarpium, Aucklandiae Radix and Bupleuri Radix), clearing heat of deficiency type-agent(Soyo-San), warming interior part of the body (Gungangbuza-Tang), clearing heat of excessive type-agent(Hwangyeonhaedok-Tang) have no effect to decrease the elevated corticosterone level in mice exposed to the immobilization stress. Therefore our study revealed that Shihoeokgan-San which has the effects of herbs and formulae mentioned above decreased the elevated corticosterone level in mice exposed to the immobilization stress significantly.

I. 緒 論

사람은 外部 環境과 生活에서 받는 刺戟에 대해 그 사람 나름대로의 독특한 反應을 보이면서 산다. 그 反應은 知覺的·感情的·行動的으로 身體 機能에 제각기 다른 影響을 미치는데 이런 反應의 結果로 생기는 緊張이나 不安을 우리는 스트레스라 부른다.¹⁾ 스트레스의 原因이 되는 刺戟을 스트레스 因子(stressor)라고 하는데 寒冷, 暑熱, 外傷, 感染 등의 物理的 刺戟도 있지만^{2,3,4)} 現代生活에서는 社會的 狀況에서 誘發되는 精神的인 刺戟들이 보다 더 중요한 要因으로 認識되고 있다.^{5,6,7)}

스트레스 概念은 “生體에 刺戟이 가해지는 境遇 刺戟의 種類에 관계없이 일정한

生理的 變化가 일어나는데 이를 스트레스”라 定義한 Hans Selye 理論에 基礎한다. 스트레스 反應은 腦下垂體 및 副腎皮質系를 通하여 惹起되는데 汎適應症候群(general adaptive syndrome)이라고 하는 非特異的인 全身反應을 일으키며, 警告反應期(alarm reaction stage), 抵抗段階(resistance stage), 疲勞期(exhaustion stage)의 3段階로 나타난다.^{8,9)}

韓醫學에서 스트레스에 대한 理解를 精神活動의 구체적 表現인 喜怒哀思悲驚恐 등 七情과 寒冷暑濕 등 外氣 變化인 六氣가 刺戟因子로 作用하여 身體에 氣虛, 氣鬱, 精損, 五臟의 虛實, 痰飲 등으로 原因을 제공하게 된다고 하였다.^{10,11,12-15)} 이로 인한 氣의 不足과 氣의 循環障導로 發生하는 病態

的 變化를 七氣, 九氣, 中氣, 氣痛, 氣鬱, 氣逆 등으로 나누며, 이러한 證候가 스트레스 현상과 關聯있는 것으로 보았다.^{5,14,15)}

韓方에서의 스트레스에 대한 研究들은 다양한 韓藥劑를 投與에 따른 抗스트레스 效果가 대한 報告가 있는데 金¹⁶⁻²⁰⁾ 등은 寒冷, 高溫, 騒音, 電氣刺戟, 浸水 등에 대한 抗스트레스 效果를 尿 中 catecholamines 含量測定을 통하여 觀察하였고, 車²¹⁾와 金²²⁾은 補血安神湯, 洪²³⁾은 滋陰健脾湯, 金²⁴⁾은 清腦湯, 朴²⁵⁾은 六鬱湯, 劉¹¹⁾은 歸脾湯, 宋²⁶⁾은 養心湯 處方으로 腦 catecholamines 含量의 變化에 미치는 影響을 통하여 抗스트레스 效果를 報告하는 바 있으며, 李²⁷⁾는 逍遙散, 清肝逍遙散, 金²⁸⁾은 安心溫膽湯, 加味溫膽湯, 趙¹³⁾는 歸脾湯, 二神交濟丹으로 腦 monoamines 含量의 變化에 미치는 影響을 통하여 抗스트레스 效果를 밝힌 바 있다.

위의 論文들은 抗스트레스에 관한 測定 項目으로 catecholamine 과 monoamine의 含量을 測定한 것이 많았으며, 주로 特定 處方으로 스트레스 抑制 效果를 研究한 論文이 대부분 이었다.

이에 著者는 單味劑로서 行氣劑(香附子, 靑皮, 木香, 柴胡)와 處方으로서 清虛熱劑(逍遙散)과 清實熱劑(黃連解毒湯), 溫裏劑(乾薑附子湯) 그리고 柴胡抑肝湯을 經구 投與한 후 拘束 스트레스를 받은 생쥐의 血 中 corticosterone 濃度 變化를 比較 測定한 結果 유의한 成績을 얻었기에 報告하는 바이다.

II. 實驗 材料 및 方法

1. 材 料

1) 藥 材

본 實驗에 사용된 處方은 黃連解毒湯과 逍遙散은 《方劑學》²⁹⁾ 乾薑附子湯은 《傷寒論》³⁰⁾ 柴胡抑肝湯은 《標準臨床方劑學》³¹⁾ 收錄된 것으로 內容과 1貼 分量은 다음과 같으며 藥材는 方劑學 教室에서 嚴選 購入 하였다.

a) 黃連解毒湯

黃連(Coptidis Rhizoma)	9g
黃芩(Scutellariae Radix)	6g
黃柏(Phellodendri Cortex)	6g
梔子(Gardeniae Fructus)	9g

b) 乾薑附子湯

乾薑(Zingiberis Rhizoma)	7g
附子(Aconiti lateralis Preparata Radix)	7g

c) 逍遙散

甘草(Glycyrrhizae Radix)	15g
當歸(Angelicae gigantis Radix)	30g
茯苓(Phellodendri Cortex)	30g
白芍藥(Hoelen)	30g
白朮(Atractylodis Macrocephalae Rhizoma)	30g
柴胡(Bupleuri Radix)	30g

d) 柴胡抑肝湯

陳皮(pericarpium Citri Reticulatae)	8g
柴胡(Bupleuri Radix)	7.5g
赤芍藥(Paeoniae Radix)	4.5g
牡丹皮(Moutan Cortex Radicis)	4.5g
地骨皮(Lycii Cortex Radicis)	3g
香附子(Cyperii Rhizoma)	3g
山梔子(Gardeniae Fructus)	3g
蒼朮(Atractylodis Rhizoma)	3g
川芎(Cnidii Rhizoma)	2.1g
神麩(Massa Medicata Fermentata)	2.4g
生地黃(Pehmanniae Radix)	1.5g

連翹(Forsythiae Fructus) 1.5g
 甘草(Clycyrrhizae Radix) 0.9g

2) 動物

實驗動物은 體重 20-25g의 ICR계 음성 mice를 使用하였으며 사료와 물을 자유로이 섭취할 수 있도록 하였고, 조명은 12시간을 주기로 낮과 밤의 區分이 되도록 조정하였으며 실내온도는 $22 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 를 유지하였으며 한 쥐장에 생쥐를 6마리 사육하였다.

3) 試藥 및 機器

本 實驗에 使用된 試藥 중 methylene chloride(Mallinckrodt Co., USA), ethanol, sulfuric acid(Dunksan Co., Japan)는 特級 試藥을 使用하였고, 표준검량작성용 corticosterone은 Sigma에서 求入하였다. 藥物抽出液은 冷凍 乾燥하였으며, corticosterone은 fluorospectrophotometer(SFM 25, Kontron Co., Italy)로 測定하였다.

2. 方法

1) 檢液 調製

각각의 藥物과 處方들을 총 용량 300g씩 취하여 정제수를 使用하여 3000ml 등근 플라스크에서 냉각기를 부착한 상태로 추출하였다.

2) 실험군 및 검액 투여

생쥐 6마리를 한 군으로 하여 정상군, 대조군과 실험군으로 나누었다. 실험군은 각각 柴胡투여군(BF), 香附子투여군(CR), 木香투여군(AR), 靑皮투여군(AP), 黃連解毒湯투여군(HH-T), 乾薑附子湯투여군

(GB-T), 逍遙散투여군(SS-T), 柴胡抑肝湯투여군(SI-T)으로 다시 分類하였다. 정상군에는 생리식염수를 경구 投與한 후 拘束스트레스를 가하지 않았고, 대조군에는 생리식염수를 실험군에는 각각 藥物을 1g/kg, 3g/kg씩 생리식염수에 용해하여 경구 投與하고 한시간 후 拘束 스트레스를 가하였다.

3) 구속 스트레스

15분간 50ml corning tube에서 拘束 스트레스를 주었으며, tube 끝에 구멍을 내어 呼吸을 유지시켰다.

4) 채혈 및 corticosterone 濃度 측정³²⁾

拘束 스트레스를 가한 후 採血은 retro-orbital venous plexus에서 採取하였다. 채취한 血液을 4°C 로 냉각된 상태에서 4,000 r.p.m.으로 15분간 원심 분리하여 plasma를 分離하였다. 分離된 plasma중 5ml를 취하여 시험관에 넣고 methylene chloride를 5ml을 가하였다. 그런 다음 시험관을 흔들어서 10분간 실온에 놓아둔다. 다른 시험관으로 옮긴 후 fluorescence reagent 2.5ml을 넣고 vortex mixing하였다. 30분후 2000r.p.m.으로 5분간 원심 분리하여 상층을 완전히 제거한 후 excitation 475nm, emission 530nm 상태에서 corticosterone 濃度を 測定하였다. 측정된 값은 濃度별로 작성된 표준 곡선과 비교하여 정량 하였으며 fluorescence reagent는 sulfuric acid와 ethanol을 7:3으로 섞어서 使用하였다.

III. 實驗 成績

1. 拘束 스트레스 가한 후 血 中 corticosterone 濃度 變化

拘束 스트레스 刺戟을 가하기 전 血 中 corticosterone 濃度를 測定한 結果 $11.80 \pm 2.55 \text{ug/dl}$ 이던 것이 15분간 刺戟을 한 후 $39.25 \pm 6.63 \text{ug/dl}$ 로 血 中 corticosterone 濃度가 크게 增加되었으며($p < 0.01$), 30분간 刺戟 후에는 $36.83 \pm 4.86 \text{ug/dl}$ 로 變化되었고($p < 0.01$), 60분간 刺戟을 가한 후에는 $30.60 \pm 5.29 \text{ug/dl}$ 로 減少되었다($p < 0.05$) (Fig. 1).

15분간 拘束 스트레스를 가하고 난 후 시간경과에 따른 血 中 corticosterone 濃度를 살펴보면 拘束 스트레스를 가하지 않았을 때 血 中 corticosterone 濃度は $7.03 \pm 1.32 \text{ug/dl}$ 이었다. 스트레스를 15분간 가하고 난 즉시 측정한 濃度は $40.90 \pm 3.19 \text{ug/dl}$, 15분후 濃度は $51.73 \pm 12.73 \text{ug/dl}$, 30분 후 濃度は $36.13 \pm 9.25 \text{ug/dl}$ 로 구속 후 즉시, 15분후 와 30분

후에 測定했을 때 정상군 보다 각각 有意性 있게 增加하였다($p < 0.001$, $p < 0.05$), 60분 후에는 $11.23 \pm 5.95 \text{ug/dl}$ 이었다(Fig. 2).

2. 香附子, 靑皮, 木香, 柴胡 投與 후 拘束 스트레스를 가한 생쥐의 血 中 corticosterone 濃度 變化

香附子를 投藥한 境遇 정상군의 血 中 corticosterone 濃度は $11.62 \pm 2.02 \text{ug/dl}$ 이고, 대조군은 $55.94 \pm 3.96 \text{ug/dl}$ 이었다($p < 0.001$). 香附子를 0.5g/kg 投與하고 拘束 스트레스를 가한 후 濃度は $50.50 \pm 3.15 \text{ug/dl}$ 로 대조군보다 輕微하게 減少하였다. 1.0g/kg 投與한 후 濃度は $57.10 \pm 4.35 \text{ug/dl}$ 로 대조군보다는 높게 나타났으며 有意性은 없었다(Fig. 3).

靑皮를 投藥한 境遇 정상군의 血 中 corticosterone 濃度は $19.70 \pm 4.49 \text{ug/dl}$ 이고, 대조군은 $56.70 \pm 6.23 \text{ug/dl}$ 이었다

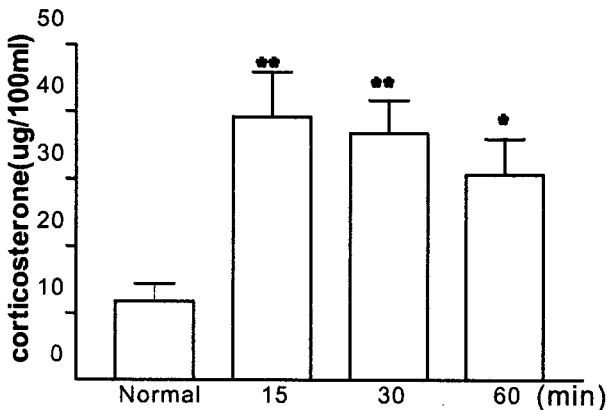


Figure 1. Effect of duration of immobilization stress on the change of corticosterone level(ug/dl)
Blood was collected right after the expressed stress duration-time from retro-orbital venous plexus.
**, *:significant compared with normal group($p < 0.05$, 0.01)

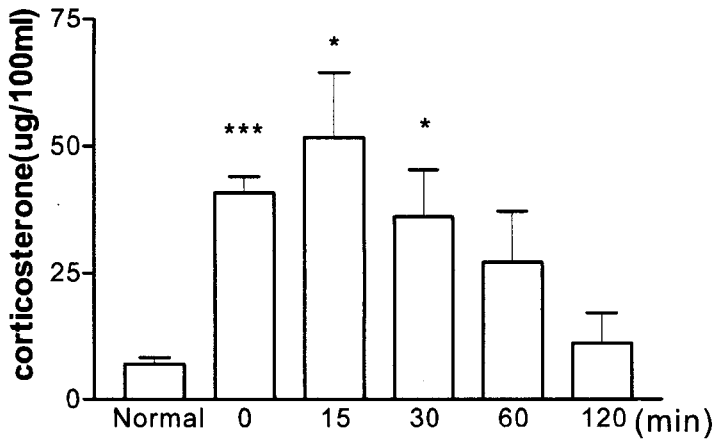


Fig. 2. Immobilization stress effect on the change of corticosterone level(ug/dl) according to time course after exposure to immobilization stress(15 minutes)

Blood was collected at 0, 15, 30, 60, 120 minutes after exposure to immobilization stress(15 minutes) from retro-orbital venous plexus.

***, *:statistically significant compared with normal group($p < 0.05$, 0,001)

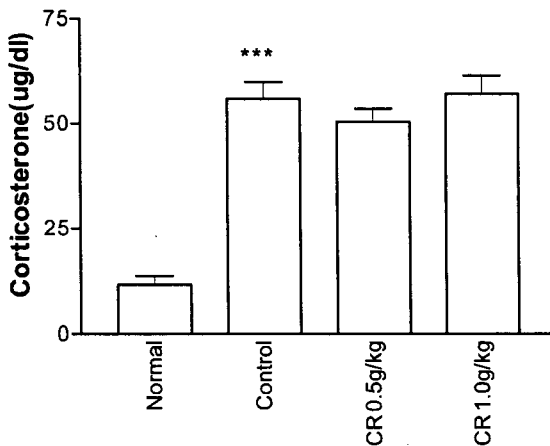


Fig.3. Effect of CR on the change of corticosterone level induced by the immobilization stress.

CR was administered intragastrically 1hr prior to immobilization stress (15 minutes, n=6)

Normal group was treated with no stress.

Control group was administered normal saline.

CR group was administered Cyperi Rhizama(0.5g/kg).

CR group was administered Cyperi Rhizama(1.0g/kg).

***:statistically significant compared with normal group($p < 0.001$)

($p < 0.001$). 靑皮를 1.0g/kg 投與하고 拘束 스트레스를 가한 후 濃度는 $56.40 \pm 4.55 \text{ug/dl}$ 로 대조군보다 輕微하게 減少하였다. 3.0g/kg 投與한 후 濃度는 $53.79 \pm 4.77 \text{ug/dl}$ 로 대조군보다는 낮게 나타났으며 有意性은 없었다(Fig. 4).

木香을 投藥한 境遇 정상군의 血 中 corticosterone 濃度는 $25.25 \pm 5.83 \text{ug/dl}$ 이고, 대조군은 $58.73 \pm 4.49 \text{ug/dl}$ 이었다 ($p < 0.01$). 木香을 1.0g/kg 投與하고 拘束 스트레스를 가한 후 濃度는 $54.08 \pm 4.54 \text{ug/dl}$ 로 대조군보다 輕微하게 減少하였다. 3.0g/kg 投與한 후 濃度는 $53.02 \pm 4.25 \text{ug/dl}$ 로 대조군보다는 낮게 나타났으며 有意性은 없었다(Fig. 5).

柴胡를 投藥한 境遇 정상군의 血 中 corticosterone 濃度는 $11.00 \pm 2.79 \text{ug/dl}$ 이고, 대조군은 $63.17 \pm 7.39 \text{ug/dl}$ 이었다($p < 0.0001$). 柴胡를 1.0g/kg 投與하고 拘束 스트레스를 가한 후 濃度는 $50.15 \pm 1.63 \text{ug/dl}$ 로 대조군보다 減少하였다. 3.0g/kg 投與 후 濃度는 $60.58 \pm 6.66 \text{ug/dl}$ 로 대조군에 낮게 나타났으며 有意性은 없었다(Fig. 6).

3. 黃連解毒湯, 乾薑附子湯, 逍遙散 投與 후 拘束 스트레스를 가한 생쥐의 血 中 Corticosterone 濃度 變化
黃連解毒湯을 投藥한 境遇 정상군의 血 中 corticosterone 濃度는 $8.47 \pm 1.70 \text{ug/dl}$

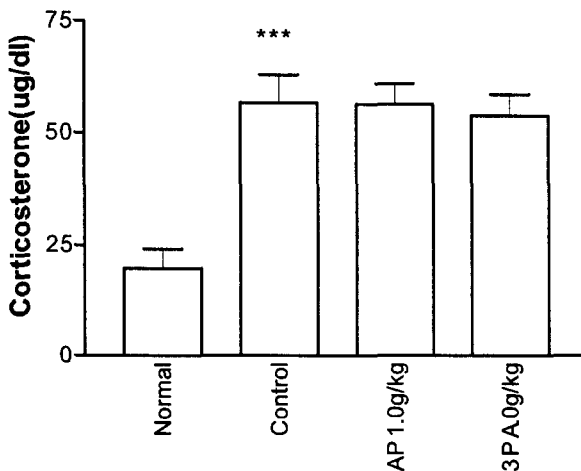


Fig.4. Effect of AP on the change of corticosterone level induced by the immobilization stress.

AP was administered intragastrically 1hr prior to immobilization stress(15 minutes, n=6)

Normal group was treated with no stress.

Control group was administered normal saline.

APgroupwasadministeredAuranti Pericarpiumon(1.0g/kg).

APgroupwasadministeredAuranti Rericarpiumon(3.0g/kg).

***:statistically significant compared with normal group($p < 0.001$)

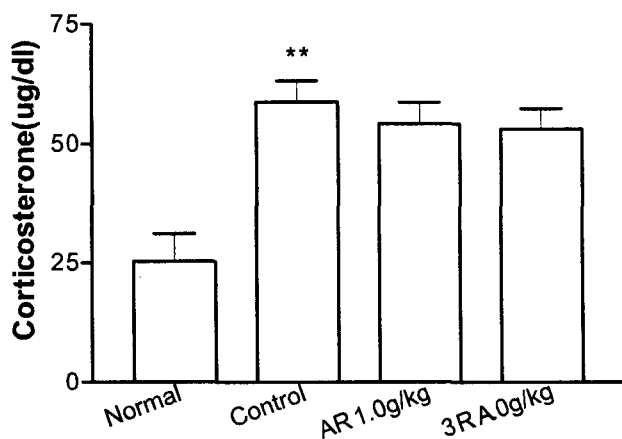


Fig.5. Effect of AR on the change of corticosterone level induced by the immobilization stress.

AR was administered intragastrically 1 hr prior to immobilization stress (15 minutes, n=6)

Normal group was treated with no stress.

Control group was administered normal saline.

AR group was administered *Helenii Radix* (1.0g/kg).

AR group was administered *Helenii Radix* (3.0g/kg).

** : statistically significant compared with normal group ($p < 0.01$)

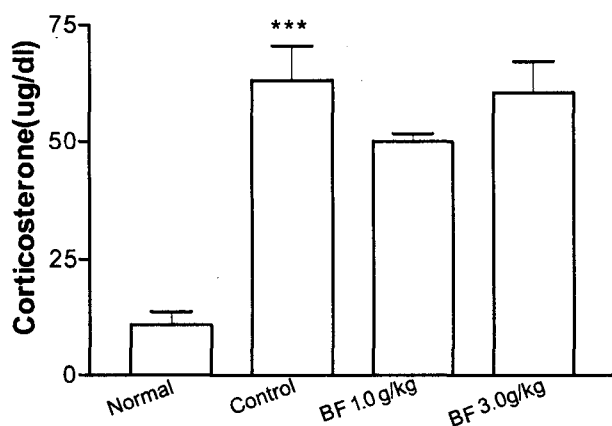


Fig.6. Effect of BF on the change of corticosterone level induced by the immobilization stress.

BF was administered intragastrically 1 hr prior to immobilization stress (15 minutes, n=6)

Normal group was treated with no stress.

Control group was administered normal saline.

BF group was administered *Bupleuri Radix* (1.0g/kg).

BF group was administered *Bupleuri Radix* (3.0g/kg).

*** : statistically significant compared with normal group ($p < 0.0001$)

이고, 대조군은 $60.92 \pm 8.04 \mu\text{g/dl}$ 이었다. ($p < 0.0001$) 黃連解毒湯을 1.0g/kg 投與하고 拘束 스트레스를 가한 후 濃度는 $62.07 \pm 8.16 \mu\text{g/dl}$ 로 대조군보다 輕微하게 增加하였다. 3.0g/kg 投與한 후 濃度는 $64.07 \pm 4.65 \mu\text{g/dl}$ 로 대조군보다는 높게 나타났으며 有意性은 없었다(Fig. 7).

乾薑附子湯를 投藥한 境遇 정상군의 血 中 corticosterone 濃度는 $4.63 \pm 1.41 \mu\text{g/dl}$ 이고, 대조군은 $37.32 \pm 1.61 \mu\text{g/dl}$ 이었다 ($p < 0.0001$). 乾薑附子湯을 1.0g/kg 投與하고 拘束 스트레스를 가한 후 濃度는 $48.85 \pm 6.07 \mu\text{g/dl}$ 로 대조군보다 增加하였다. 3.0g/kg 投與한 후 濃度는 $46.72 \pm 5.58 \mu\text{g/dl}$ 로 대조군보다는 높게 나타났으며 有意性은 없었다(Fig. 8).

逍遙散을 投藥한 境遇 정상군의 血 中

corticosterone 濃度는 $11.52 \pm 5.56 \mu\text{g/dl}$ 이고 대조군은 $66.95 \pm 5.04 \mu\text{g/dl}$ 이었다 ($p < 0.0001$). 逍遙散을 1.0g/kg 投與하고 拘束 스트레스를 가한 후 濃度는 $55.98 \pm 4.04 \mu\text{g/dl}$ 로 대조군보다 輕微하게 減少하였다. 3.0g/kg 投與한 후 濃度는 $58.94 \pm 6.13 \mu\text{g/dl}$ 로 대조군보다는 낮게 나타났으며 有意性은 없었다(Fig. 9).

4. 柴胡抑肝湯 投與 후 拘束 스트레스 가한 생쥐의 血 中 corticosterone 濃度 變化

柴胡抑肝湯을 投藥한 경우 정상군의 血 中 corticosterone 濃度는 $11.52 \pm 3.12 \mu\text{g/dl}$ 이고, 대조군은 $53.20 \pm 3.07 \mu\text{g/dl}$ 이었다 ($p < 0.001$). 柴胡抑肝湯을 1.0g/kg 投與하고 拘束 스트레스를 가한 후 濃度는 $44.68 \pm$

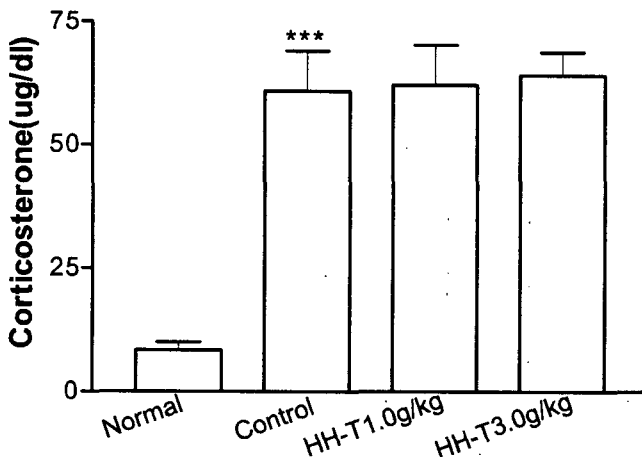


Fig.7. Effect of HH-T on the change of corticosterone level induced by the immobilization stress.

HH-T was administered intragastrically 1hr prior to immobilization stress(15 minutes, n=6)

Normal group was treated with no stress.

Control group was administered normal saline.

HH-T group was administered Hwangryunhaedog -Tang (1.0g/kg).

HH-T group was administered Hwangryundaedog -Tang (3.0g/kg).

***:statistically significant compared with normal group($p < 0.0001$)

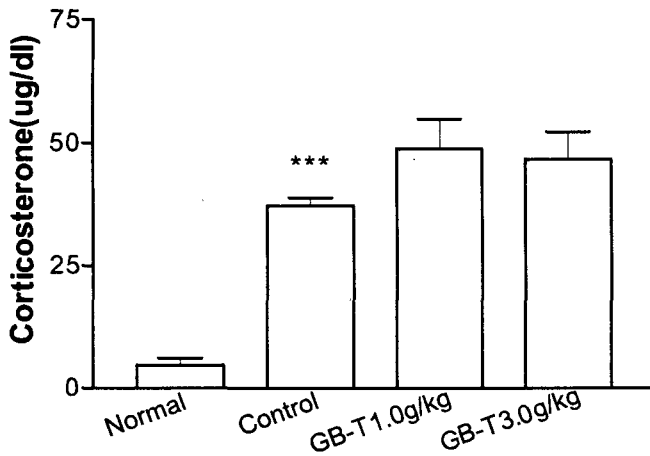


Fig.8. Effect of GB-T on the change of corticosterone level induced by the immobilization stress.

GB-T was administered intragastrically 1hr prior to immobilization stress(15 minutes, n=6).

Normal group was treated with no stress.

Control group was administered normal saline.

GB-T group was administered Kungangbuja-Tang(1.0g/kg)

GB-T group was administered Kungangbuja-Tang(3.0g/kg)

***:statistically significant compared with normal group($p < 0.0001$)

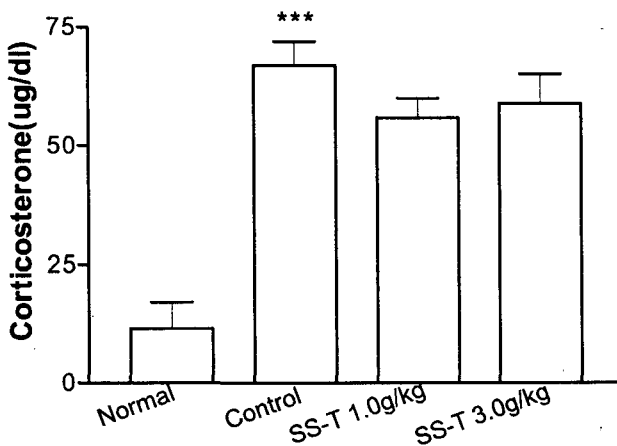


Fig. 9. Effect of SS-T on the change of corticosterone level induced by the immobilization stress.

SS-T was administered intragastrically 1 hr prior to immobilization stress(15 minutes, n=6)

Normal group was treated with no stress.

Control group was administered normal saline.

SS-T was administered Soyo-San(1.0g/kg).

SS-T group was administered Soyo-San(3.0g/kg).

***:statistically significant compared with normal group($p < 0.0001$)

2.03ug/dl로 대조군보다 減少하였다 (p<0.05). 3.0g/kg 投與한 후 濃度는 43.13 ±3.35ug/dl로 대조군보다는 낮게 나타났 으며 有意성을 나타내었다.(Fig. 10.)

IV. 考 察

스트레스란 個人으로 하여금 適應하기를 강요하는 身體的 또는 心理的인 壓迫狀態 를 말하며 生體에 가해진 各種의 有害因子 에 대한 生體의 反應과 그에 따른 防禦反 應의 總和로 定義된다.^{5,33,34} 스트레스는 精 神的 刺戟因子, 疲勞등의 內的으로 일어나 는 境遇도 있고 飲食物過剩, 藥物, 細菌感 染 또는 寒冷, 熱, 氣候, 騷音 등과 같이

外的로부터 오는 境遇도 있다.⁵⁾

Selye의 學說에 의하면 生體의 여러 가 지 生理的 刺戟에 대한 反應中에서 刺戟의 種類와 關係없이 일정한 生理的 變化를 일 으키는 境遇를 스트레스라 하였으며, 腦 下垂體-副腎皮質系를 主軸으로 일어나는 一連의 變化現象을 汎適應症候群(general adatation syndrome)이라고 하고 持續的인 스트레스에 直面할 境遇에 나타나는 身體 的 症狀의 段階를 警告反應期, 抵抗段階, 疲勞期의 세가지로 區分할 수 있 다.^{10,15,35,36,37)} 스트레스가 심하게 오래 계속 될 때 변연계(limbic system)와 망상체를 통해 시상하부로 刺戟이 傳達되어 시상하 부에서 CRH(Corticosterone releasing hormone)가 유리되어서 선하수체에서

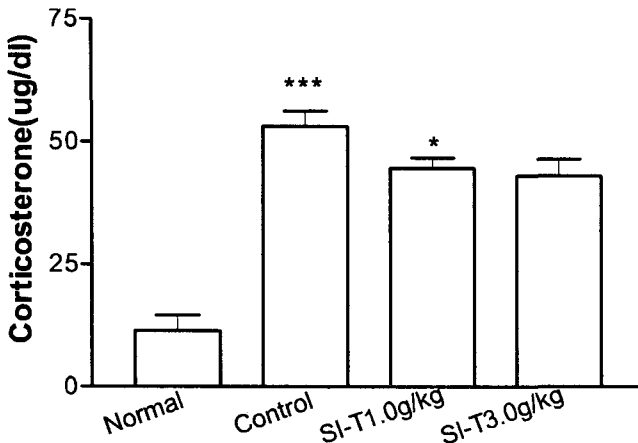


Fig.10 . Effect of SI-T on the change of corticosterone level induced by the immobilization stress.

SI-T was administered intragastrically 1 hr prior to immobilization stress(15minutes,n=6)

Normal group was treated with no stress.

Control group was administered normal saline.

SS-T group was administered Shihoeokgan-Tang(1.0g/kg).

SS-T group was administered Shihoeokgan-Tang(3.0g/kg).

***:statistically significant compared with normal group(p<0.0001)

*:statistically significant compared with control group(p<0.005)

ACTH(Adrenocorticotropic hormone)를 分泌되게 되며 표적기관인 부신피질에서 코티코이드가 放出하게 되므로 스트레스 代謝反應이 나타난다.^{38~40)}

따라서 본 實驗에서 생쥐에게 拘束스트레스를 가한 후 나타난 血中 Corticosterone 濃度 增加는 拘束 스트레스에 의한 效果로 볼 수 있다.

韓醫學에서는 스트레스를 氣의 不足과 氣의 循環障 碍로 發生하는 病態的 變化로 理解하고 있다. 氣는 一身을 周流하면서 全身을 賦活 調節하는 役割을 담당하고 있으므로 氣의 不足이나 循環障 碍 등이 생기면 모든 病의 原因이 된다. 이것의 原因을 外界의 變化인 外因, 人間의 感情인 七情의 變化인 內因, 飲食, 疲勞, 毒蟲, 創傷 등의 不內外因으로 區分하였다.^{14,41~43)} 즉, 感情이나 外氣의 變化가 하나의 stressor로 作用하여 人體의 反應으로서 나타나는 現狀이 氣의 變化이다. 그 症候에 따라 七氣, 九氣, 氣痛, 中氣, 氣鬱 및 氣逆 등으로 나타난다. 이러한 病態的 變化를 하나의 stress 現상이라 할 수 있다고 하였다.^{12~14,35)}

스트레스에 관한 實驗 研究들을 살펴보면 拘束이나 寒冷, 高溫, 騒音, 遊水 電氣 shock 등의 身體的 刺戟 또는 恐怖나 不安과 같은 精神的 刺戟을 加하고, 단일 韓藥劑를 투여하여 體重의 變化 및 胃潰瘍의 發生程度,^{2,44)} glucose와 酵素 등의 血液學的 變化,^{45,46)} 尿中 카테콜라민의 測定,^{16,46~48)} 血中 카테콜라민 含量의 變化^{49~51)} 등 다양한 測定指標로 抗스트레스 效果를 報告한 바 있다.

이에 본 實驗은 스트레스에 대한 單味劑인 行氣劑(香附子, 靑皮, 木香, 柴胡), 와

處方으로서 淸虛熱劑(逍遙散), 淸實熱劑(黃連解毒湯), 溫裏劑(乾薑附子湯), 또한 行氣, 淸虛熱, 淸實熱 概念이 包含된 柴胡抑肝湯을 경구 投與한 후 拘束스트레스를 받은 생쥐의 血中 Corticosterone 濃度 變化를 比較하여 보고자 하였다.

香附子^{29,52)}는 主一切氣 利三焦 解六鬱하여 行氣 開鬱 調經의 要藥이 되고 靑皮⁵²⁾는 通肝瀉肺 散積消痞 除痰削堅開滯하니 破氣 消滯 祛痰 發汗의 要藥이 된다고 하였다. 또한 木香⁵²⁾은 利三焦 破氣滯 升降諸氣 泄肺氣 疎肝氣 和脾氣하여 開胃調氣 散滯의 要藥이 되고 柴胡⁵²⁾는 發表和裏 退熱升陽 解鬱調經하는 效能이 있다고 하였다. 黃連解毒湯²⁹⁾는 淸火解毒, 淸熱濕熱하는 效能이 있어 三焦熱盛으로 大熱煩優 口燥咽乾 錯語不眠 吐血 衄血 發斑하는 症狀을 治療하며 乾薑附子湯³⁰⁾은 陰性的 煩燥로 晝日에만 甚하여 不眠하고 表熱이 없으며 脈狀은 沈微한 것을 目標로 한다고 하였다. 逍遙散²⁹⁾은 疏肝解鬱하고 健脾養血하는 效能이 있는데 肝鬱血虛로 인하여 頭痛 目眩 口燥咽乾 神疲食少 혹은 寒熱往來 또는 月經不調로 乳房이 作脹한 症狀을 治療한다 하였다. 柴胡抑肝湯³¹⁾은 柴胡疏肝散과 越鞠丸을 合하고 陳皮 枳殼을 除하며 牧丹皮 靑皮 連翹 生地黃 地骨皮를 加한 方劑로 諸鬱을 解하고 淸火하며 婦人陰病及 募婦寒熱似瘧과 더불어 모든 鬱을 치료하는 方劑이다.

본 研究에서 設定한 가설은 人體가 스트레스를 받으면 肝氣鬱結이 되고 肝氣鬱結은 火를 生하게 된다. 이렇게 發生한 火는 邪氣로서 衛氣에 衝擊을 가하게 되어 緻密한 性格의 衛氣가 損傷을 입게 된다. 따라서 護外의 機能을 상실하게 되어 外邪의

侵犯이 쉽게 된다. 따라서 肝氣鬱結을 解하는 藥物로서 行氣劑, 火를 息하게 하는 淸熱劑를 가하게 되면 스트레스 反應으로 인한 血 中 corticosterone 量의 變化가 있을 것으로 가설을 設定하였다. 그리하여 單味劑인 行氣劑로 특별히 香附子, 靑皮, 木香, 柴胡와 淸虛熱劑로 逍遙散, Cold stress를 받았을 때 血 中 corticosterone 濃度 變化에 유의한 效果가 있다고 보고된⁵³⁾ 黃連解毒湯을 淸實熱劑로 投與하여 위에서 언급한 가설을 確認하고자 하였다. 그러나 實驗結果에서는 單味劑인 行氣劑(香附子, 靑皮, 木香, 柴胡) 및 淸虛熱劑(逍遙散)를 投與한 경우 濃度 減少가 輕微하거나 變化가 나타나지 않았으며, 黃連解毒湯은 cold stress에서 血 中 corticosterone 濃度 變化에 유의한 減少가 있다고 報告되고 있으나⁵³⁾ 拘束스트레스에서는 血 中 corticosterone 濃度 變化에 유의한 減少를 發見할 수 없었다. 추가藥物로서 Heat stress를 받았을 때 血 中 corticosterone 濃度 變化에 유의한 效果가 있다고 報告된⁵³⁾ 溫裏劑로 乾薑附子湯을 投與하여 그 效能을 確認해 보았다. 그러나 역시 拘束스트레스로 인한 血 中 corticosterone의 濃度 變化에는 效能을 발휘하지 못했다. 그러므로 行氣, 淸虛熱 淸實熱의 治療 概念이 包含된 柴胡抑肝湯에서 拘束스트레스로 인한 血 中 corticosterone 濃度 增加를 抑制하는 效能을 確認하고자 하였고 그 結果 1g/kg에서 대조군에 비해 有意性 있는 抑制效能이 나타났고, 3g/kg에서는 통계학적으로 有意性은 認定이 되지 않았으나 상당한 有意性이 있는 抑制效能($p < 0.0511$)이 나타나 結論적으로 韓醫學의 概念에 입각한 處方의 有效性을 確認할 수 있었다.

앞에서 설정한 가설에서 衛氣의 損傷으로 인한 外邪의 侵犯이 豫想되어 免疫反應으로서 血 中에서 炎症 誘發因子중 하나인 IL-6量의 變化를 確認한 結果 3g/kg에서 어느 정도의 抑制效能을 보임으로서(데이터 미발표) 韓醫學의 概念에 입각한 處方의 有效性을 確認할 수 있었다.

V. 結 論

行氣劑(香附子, 靑皮, 木香, 柴胡), 淸虛熱劑(逍遙散) 및 淸實熱劑(黃連解毒湯), 溫裏劑(乾薑附子湯) 그리고 柴胡抑肝湯을 경구 投與한 후 拘束 스트레스를 가했을 때 생쥐의 血 中 corticosterone 濃度 變化를 觀察하였던 바 다음과 같은 結果를 얻었다.

1. 行氣劑(香附子, 靑皮, 木香, 柴胡)를 投與한 경우 拘束 스트레스로 상승된 血 中 corticosterone 濃度を 輕微하게 減少시키거나 變化를 보이지 않았다.
2. 淸虛熱劑(逍遙散), 淸實熱劑(黃連解毒湯), 溫裏劑(乾薑附子湯)를 投與한 境遇 拘束 스트레스로 상승된 血 中 corticosterone 濃度 變化에 대하여 抑制 效能이 보이지 않았다.
3. 拘束 스트레스를 받은 생쥐에 대해 柴胡抑肝湯의 投與量을 각각 1.0g/kg, 3.0g/kg으로 投與한 경우 拘束 스트레스로 상승된 血 中 corticosterone 濃度 變化에 대하여 모두 有意할 만한 濃度 減少가 있었으며 1.0g/kg 境遇 3.0g/kg보다 더 많은 濃度 減少를 보였다.($p < 0.05$, $p < 0.0511$)

이상과 같은 實驗 結果로 볼 때 單味劑인 行氣劑(香附子, 靑皮, 木香, 柴胡)와 淸虛熱劑(逍遙散), 溫裏劑(乾薑附子湯), 淸實熱劑(黃連解毒湯)은 拘束 스트레스에 노출된 생쥐에서 상승된 血中 corticosterone 濃度を 抑制시키지 않았으나, 行氣, 淸虛熱, 淸實熱의 治療概念을 포함한 柴胡抑肝湯은 拘束 스트레스에 노출된 생쥐에서 상승된 血中 corticosterone 濃度を 減少시키는 유의한 效果를 보았다.

參 考 文 獻

1. 전경숙: 마음의 세계, 서울, 중앙적성, p25, 1995
2. 金知昱, 金知赫, 黃義完 : 分心氣飲의 抗 스트레스 抑制效果에 對한 實驗的 研究, 大韓韓醫學學會誌 제 10호(1), p43, 1989
3. 최 현: 인체해부생리학, 서울, 수문사, pp244-249, 1987
4. Chul Kim · Hyun Choi · Jong Kyu Kim · Myung Suk Kim · Hyung Jin Park · Byung Tae Ahn & Sook Hee Kang : Influence of hippocampectomy on gastric ulcer in rats, Brain Research, pp109, 245-254, 1976
5. 권순주, 정대규, 김연섭 : 少陰人 蘇合香元이 Stress 생쥐의 腦 Serotonin 含量에 미치는 影響, 東醫神經精神科學會誌 제 9호(2), p87, 91, 1998
6. Kolb. L. C., Modern Clinical Psychistry, Philadelphia, W. B. Saunders Cd, pp547-606
7. Levinthal. C. F., Introduction to psychology, 2nd New Jersey, Prentice Hall, pp137-46, 1983
8. Selye H. : The stress of life. Toronth. Longmans Green and Co. pp1-50, 1958
9. Selye H. : The alarm reaction. Canad. Med. Ass. J., pp34, 706-713, 1936
10. 黃義完 : 心身病, 서울, 행림출판사 pp17-29, 33-50, 65, 69, 1985
11. 柳在奎, 黃義完 : 歸脾湯과 Ascorbic Acid가 熱 및 遊水 Stress Guinea Pig의 腦 Catecholamine 含量에 미치는 影響, 東醫神經精神科學會誌 제6호(1), p41, 1995
12. 黃義完, 金知赫 : 東醫精神醫學, 서울, 현대의학서적사, pp38-39, 54, 99-109, 626, 651-657, 783-791, 1987
13. 趙光勳 : 歸脾湯과 二神交濟丹이 拘束 스트레스 생쥐의 腦部位別 Monoamines 含量에 미치는 影響, 경산대학원, p27, 2001
14. 金相孝 : 東醫神經精神科學, 서울,杏林出版社, pp 62, 277-278, 1995
15. 金完熙 外 : 東醫學原論, 서울, 成輔社, pp62, 46-48, 77-97, 154-155, 278-284, 1982
16. 金基玉, 金知赫, 黃義完 : 祛痰淸心湯의 抗 stress 效果에 對한 實驗的 研究, 경희한의대논문집, 1986
17. 金斗煥 : 丹參補血湯 · 加味丹參補血湯의 抗心理的 stress 效果에 관한 實驗的 研究, 경희대학교 대학원, 박사학위논문, 1989
18. 文流模 : 歸脾湯의 抗 stress 效果에 對한 實驗的 考察, 경희대학교 대학원, 석사학위논문, 1986

19. 尹泰汝·柳基遠 : 和談·溫胃 및 養血療法이 實驗的 胃潰瘍에 미치는 影響, 경희한의대 논문집, 1983
20. 張昌圭 : 祛痰清心湯의 stress 抑制 效果에 관한 實驗的 研究, 경희대학교 대학원, 박사학위논문집, 1983
21. 車倫周, 金知赫, 黃義完 : 補血安神湯이 拘束스트레스 생쥐의 腦 Catecholamine 含量에 미치는 影響, 경희대학교 대학원, p15, 20 1991
22. 金知昱 : 補血安神湯이 拘束스트레스 생쥐의 腦部位別 Catecholamine 含量에 미치는 影響, 경희대학교 대학원, 1993
23. 洪大成 : 滋陰健脾湯이 拘束스트레스 생쥐의 腦 Catecholamine 含量 및 體重에 미치는 影響, 경희대학교 대학원, 1992
24. 金點洙 : 清腦湯이 拘束 스트레스 생쥐의 腦部位別 Catecholamine 含量에 미치는 影響, 경희대학교 대학원 p1, 1992
25. 朴炯瑄 : 六鬱湯이 구속스트레스 생쥐의 체중, 장기중량 및 腦 Catecholamine 含量에 미치는 影響, 경희대학교 대학원, 1994
26. 宋必正, 鄭大奎 : 養心湯 및 養心湯加 柿葉이 拘束스트레스 흰쥐의 腦 部位別 Catecholamine 含量에 미치는 影響, 東醫神經精神科學會誌 제 8호(1), p49, 1997
27. 李政祐, 鄭大奎 : 逍遙散과 清肝逍遙散이 스트레스 생쥐의 腦部位別 Monoamines 含量에 미치는 影響, 동의신경정신과학회지 제9호(1), pp8-9, 1998
28. 金成浩 : 安心溫膽湯이 加味溫膽湯이 寒冷, 遊冰스트레스 생쥐의 腦部位別 Monoamines 含量에 미치는 影響, 韓山대학교 대학원, 2000
29. 金相贊外 10명:方劑學, 서울, 永林社, pp 157-159, 180-182, 1999
30. 李培生主編 : 傷寒論 , 北京, 人民衛生出版社, pp141-143, 1987
31. 배병철 編 : 標準東醫臨床方劑學, 서울, 정보사, pp119-200, 1995
32. J.ven der vies : Individual determination of cortisol and corticosterone in single small sample of peripheral blood 1961; 38: 339-406
33. 金鐘佑, 金知赫, 黃義完 : Stress의 한의학적 이해, 東醫神經精神科學會誌 제 4호(1), pp19-26, 1993
34. 李丙允 : 精神醫學辭典, 서울, 一湖社, p272, 1990
35. 楊秉煥 : 스트레스와 精神神經內分泌學, 한양대학교 정신건강연구 제3호, pp81-89, 1985
36. 홍대식 역 : 心理學概論, 서울, 전영사, pp603-604, 606, 608, 1992
37. 이수원 외 : 심리학, 서울, 정민사, pp274-275, 1993
38. Y.Nancy Wong William J.Cassano Jr. Anil P.D'mello:Acute-Stress- Induced Facilitation of the hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. Neuroendocrinology 2000; 71:354-365
39. Vernikos J, Dallman MF, Bonner C, Katzen A, Shinsako J: Pituitary-adrenal function in rats chronically exposed to Cold. Endocrinology 1982;110:413-420

40. Young EA, Akil H: Corticotropin-releasing factor stimulation of adrenocorticotropin and β -endorphin release: Effect of acute and chronic Stress. *Endocrinology* 1985;117:23-30
41. 尹吉榮 : 病理學新講, 서울, 大星文化社, p30, 1987
42. 洪元植 : 中國의학사, 서울, 동양의학연구원, p53~79, 1984
43. 大韓東醫生理學會編 : 東醫生理學, 서울, 慶熙大學校出版局, p21, 83, 1983
44. 金知赫 : 天王補心丹 加減方의 抗스트레스 效果에 관한 實驗的 研究, 경희대학교 대학원, 1988
45. 金貞烈 : 스트레스에 의한 白鼠血清中 Glucose 및 酵素에 대한 加味逍遙散의 效果, 경희대학교 대학원, 1984
46. 金斗煥 : 歸脾溫膽湯의 抗스트레스 效果에 대한 實驗的 論文, 경희대학교 論文集(9); p523, 1986
47. 李東鎭 : 補血安神, 加味補血安神湯의 抗스트레스 效果에 대한 實驗的 研究, 경희대학교 대학원, 1987
48. 具炳壽 : 木香順氣散의 抗스트레스 效果에 대한 實驗的 研究, 경희대학교 論文集(13); pp171-187, 1990
49. 趙英度 : 六鬱湯이 구속스트레스 생쥐의 胃潰瘍 및 血中 Catecholamine 含量에 미치는 影響, 경희대학교 대학원 논문집 제 15호, p443, 1992
50. 姜賢根 : 滋陰健脾湯이 拘束스트레스 생쥐의 胃潰瘍 및 血中 catecholamine 含量에 미치는 影響, 경희대학교 대학원, 1992
51. 金永源, 金知赫, 黃義完 : 補血安神湯이 拘束스트레스 생쥐의 胃潰瘍 및 血中 catecholamine 含量에 미치는 影響, 경희대학교 論文集(14); pp413-430, 1991
52. 國韓醫科大學 本草學教授 共編 著: 本草學, 서울, 永林社, pp58, 108, 198, 244, 267, 369, 378, 382, 407, 495, 514, 531-533, 1991
53. 남여정 : 韓藥의 氣味가 韓藥 刺戟을 받은 생쥐의 血中 Corticosterone에 미치는 效果, 경원대학교 대학원, 2002